

537252

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 6 月 17 日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/050146 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61M 1/34, B01D 39/04 (74) 代理人: 藤野 清也, 外(FUJINO, Selya et al.); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門2丁目7番7号 虎ノ門中田ビル4階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015398
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 2 日 (02.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-349329 2002 年 12 月 2 日 (02.12.2002) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8482 東京都千代田区神田美土代町9番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 木村 真之 (KIMURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒870-0267 大分県大分市大字城原1734-91 グレイス五番館205 Oita (JP). 山田 幸弘 (YAMADA, Yukihiro) [JP/JP]; 〒870-0263 大分県大分市横田2-4-2 グレイス五番館302 Oita (JP).
- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF REMOVING LEUKOCYTES, LEUKOCYTE-REMOVING FILTER AND UTILIZATION THEREOF

(54) 発明の名称: 白血球除去方法、白血球除去フィルター及びその使用

(57) Abstract: It is intended to provide a method of removing leukocytes whereby leukocytes can be removed at a higher level of performance in a short treatment time without causing jamming. A method comprising passing a leukocyte-containing liquid through a filter for removing leukocytes made of a nonwoven fabric having an average fiber diameter of from 0.3 to 3.0 μ m and thus removing the leukocytes from the leukocyte-containing liquid to give a leukocyte-free liquid, characterized by using a nonwoven fabric having a formation index (γ) corresponding to a thickness of 0.3 mm of 50 or below; utilization of a leukocyte-removing filter therefor; and the leukocyte-removing filter.

(57) 要約: 本発明は、白血球除去性能がより高く、かつ目詰まりを起こさず処理時間の短い白血球除去方法を提供することを課題とする。平均繊維径が 0.3 ~ 3.0 μ m である不織布を含む白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させて白血球含有液から白血球を除去し白血球が除去された液体を得る方法において、厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 γ が 50 以下である不織布を用いることを特徴とする白血球除去方法、そのための白血球除去フィルターの使用、及び白血球除去フィルター。

明 細 書

白血球除去方法、白血球除去フィルター及びその使用

〔技術分野〕

本発明は、全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤および血漿製剤等の輸血用血液製剤、ならびにそれらを作成するための中間体等の白血球含有液から、特定の白血球除去フィルターを用いて白血球を除去し、白血球が除去された液体を得る方法に関する。また、本発明は、体外循環療法において特定の白血球除去フィルターを用いて白血球を除去し、白血球が除去された液体を得る方法にも関する。

〔背景技術〕

輸血の分野においては、供血者から採血した血液に抗凝固剤を添加した全血製剤を輸血する、いわゆる全血輸血に加えて、全血製剤から受血者が必要とする血液成分を分離し、その血液成分を輸注する、いわゆる成分輸血が一般的に行われるようになってきている。成分輸血には、受血者が必要とする血液成分の種類により、赤血球輸血、血小板輸血、血漿輸血などがあり、これらの輸血に用いられる血液製剤には、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤などがある。

また、最近では、血液製剤中に含まれている白血球を除去してから血液製剤を輸血する、いわゆる白血球除去輸血が普及してきている。これは、輸血に伴う頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用や、受血者に深刻な影響を及ぼすアロ抗原感作、ウィルス感染、輸血後 GVHD などの重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起こされることが明らかにされたためである。

頭痛、吐き気、悪寒、発熱などの比較的軽微な副作用を防止するためには、血液製剤中の白血球を、残存率が $10^{-1} \sim 10^{-2}$ 以下になるまで除去すればよいと言われている。また、重篤な副作用であるアロ抗原感作やウィルス感染を防止するためには、白血球を残存率が $10^{-4} \sim 10^{-6}$ 以下になるまで除去する必要があると言われている。

また、近年ではリウマチ、潰瘍性大腸炎等の疾患の治療に、血液の体外循環に

よる白血球除去療法が行なわれるようになってきており、高い臨床効果が得られている。

現在、血液製剤から白血球を除去する方法には、大きく分けて遠心分離機を用いて血液成分の比重差を利用して白血球を分離除去する遠心分離法と、不織布等の繊維集合体や連続気孔を有する多孔構造体などからなるフィルター材を用いて白血球を除去するフィルター法の２種類がある。白血球を粘着又は吸着により除去するフィルター法は、操作が簡便であること、及びコストが安いことなどの利点を有するため現在最も普及している。

上記の不織布等の繊維集合体や連続気孔を有する多孔構造体などのフィルター材による白血球除去の機構は、主としてフィルター材表面と接触した白血球が、フィルター材表面に粘着又は吸着されることによるとされている。従って、従来のフィルター材における白血球除去性能の向上の手段として、フィルター材と白血球との接触頻度を高めること、即ち不織布の繊維径や細孔径を小さくしたり、嵩密度を高めることなどの検討が行われている（特許第１７２３５１３号公報）。しかしながら、白血球除去能の向上に伴って、血液製剤を通過させる際の圧力損失が増大してしまい、期待する血液量を処理し終わる前に処理速度が極端に低下するという問題があった。

一方、連続気孔を有する多孔構造体については、白血球による目詰まりの恐れのない白血球分離材として、バブルポイントが $0.08 \sim 0.3 \text{ kg/cm}^2$ である多孔質体が開示されている（特開平１－２２４３２４号公報）。しかしながら、本発明者等が検討した結果、該白血球分離材は血液製剤中に混入している白血球を $10^{-2} \sim 10^{-3}$ に減ずるに適したものであり、本発明で目的とする白血球残存率 10^{-4} を達成するに必要な、比較的小さな平均孔径を有する多孔質体を用いる場合には、次のような問題を有するものであった。即ち、多孔質体は至適な平均孔径のものをを用いれば、不織布に比べ数分の一の厚みで同等の白血球除去能を示し、小型化を達成する上で有力な手段を提供し得るものであるが、このような高い白血球除去能を示すものは同時に白血球の目詰まりによる圧力損失が高く、繊維径が細い不織布を用いるのと同様に、血液の処理速度が著しく低下するという問題を有していた。

近年、医療現場においては白血球除去フィルターに対して新たな要求が提起されてきている。その要求のひとつは、白血球除去性能を向上させるだけではなく、有用成分の回収率を向上させることである。現在は有用成分の回収率を高めるため、生理食塩水や空気によってフィルター内及び回路内に残留している有用成分を回収する操作を行っているが、これを不要化して、作業を省力化させることが重要である。血液製剤の原料である血液は、善意による献血でまかなわれている貴重な血液である場合が多いが、白血球除去フィルター内に残留して回収不能となった血液は、そのままフィルターと共に廃棄されて無駄になってしまうという問題点がある。そのため現行の白血球除去フィルターよりも有用成分の回収率を向上させることは極めて有意義である。

従って、上記の医療現場の要求を満たすため、単位体積あたりの白血球除去性能が高い白血球除去フィルター材を使用し、これまでより少ない量のフィルター材を充填した白血球除去フィルター装置が求められている。このような装置の使用によって、フィルター内に残留している有用成分を回収する操作を行わなくても、フィルター材の充填量減量に伴ってフィルター内に残留する血液量が減少し、従来のフィルター装置よりも有用成分の回収率が向上できると期待される。

また、市場においては白血球除去フィルターに対する別の要求として、短時間で所望量の血液を処理したいといった要求がある。そのために、白血球除去フィルター装置の形状としては、従来の装置の断面積と同等もしくはさらに大きく、フィルター材の厚みが薄い形状の白血球除去フィルター装置となると考えられる。しかしながら、白血球除去性能を維持しながらフィルター材の厚みを薄くするためには、単位体積あたりの白血球除去性能を高くする必要がある。

これらの要求を満たすため、フィルター材の物性要素の均一性を高めることにより単位体積あたりの白血球除去性能を向上させる試みがなされてきた。一般的なフィルター材の物性要素を均一にしたものとして、フィルター材に用いられる不織布の孔径の均一化、太さの異なる繊維が混在している孔径分布を狭くした不織布のフィルター材、あるいは繊維径が均一で繊維の重なりを含まず、目付が均一な不織布等が挙げられる(特開昭63-175156号公報、特開平9-155127号公報および国際公開第96/03194号パンフレット)。

特に、白血球除去を目的とした技術分野でのフィルター材物性要素を均一にしたものとして、孔径分布を狭くし、白血球除去に有用な細孔部分の容積を多く有した白血球捕捉材や、量平均孔径と数平均孔径の比が1.5～2.5の孔径が均一な三次元網目状連続多孔質体がある。さらにフィルター材が不織布であるものについては、繊維径分布を狭くして繊維径の均一性を向上させた不織布が提案されている(国際公開第93/03740号パンフレット、特開平7-124255号公報、特開昭63-175157号公報および特許第2811707号公報)。

以上のように、フィルター材の孔径や繊維径を均一にすることにより、単位体積当たりの白血球除去性能を高める試みがなされているが、フィルター材の孔径や繊維径を均一にすることは、必ずしも白血球除去フィルターの白血球除去性能や濾過時の流れ性を向上させるとは限らない。すなわち、血液はフィルター材を厚み方向に流れるが、孔径や繊維径が均一であってもフィルター材の厚み方向の物性要素が濾過面方向に対して不均一であると、血液はフィルター材の通液抵抗が低い箇所に多く流れる。その結果、フィルター材は全体的に均一に活用されないまま濾過が終了するため、白血球除去性能が十分に得られず、また実質の通液面積が減少し、血液が多く流れた箇所は目詰まりが起こりやすくなるため、処理時間が低下する。よって、孔径や繊維径を均一にすることは、微視的に見ると一定体積当たりの白血球除去性能を高めるが、巨視的に見た場合にはフィルター材である不織布内の空孔が均等に配置されていなかったり、繊維の分散が偏っていたり、またフィルター材の目付がばらついていたりした場合には、血液は通液抵抗の低い部分を多く流れるため、十分なフィルター性能を発揮することができない。上記のとおり、従来技術においては、いずれも繊維径や平均孔径に代表されるそれぞれ単一の物性要素の均一化を意図したものに過ぎず、フィルター材全体にわたる均一性の重要性までは認識されていなかった。

〔発明の開示〕

上記従来技術の問題点に鑑み、また医療現場の新たな要求を満たすため、本発明は、特定の白血球除去フィルターを用いることにより、白血球除去性能がより高く、かつ目詰まりを起こさず処理時間の短い白血球除去方法を提供することを

課題とする。

本発明者らは、特に高粘度で目詰まりが起こりやすい白血球含有液を白血球除去フィルターで処理する場合を想定し、フィルター材である不織布の均一性が重要であることに着目し、鋭意研究を重ねた。その結果、従来知られていた単一の物性要素の均一化ではなく、厚み方向、すなわち液体の流れ方向の特定の構造を不織布の濾過面全域にわたって均一化させた白血球除去フィルターを用いることにより、白血球除去性能が高く、かつ目詰まりを起こさず処理時間の短い白血球除去方法が得られることを見出した。

即ち、本発明は以下を含む。

1. 平均繊維径が0.3～3.0 μm である不織布を含む白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させて白血球含有液から白血球を除去し白血球が除去された液体を得る方法において、厚さ0.3mm相当の地合指数 y が50以下である不織布を用いることを特徴とする白血球除去方法。

2. 充填率が0.05～0.30である不織布を用いる請求項1に記載の白血球除去方法。

3. 厚さ0.3mm相当の地合指数 y が50以下で、かつ y が以下の式を満たす不織布を用いる請求項1又は2に記載の白血球除去方法。

$$y < -4 \times \text{不織布の平均繊維径} (\mu\text{m}) + 55$$

4. メルトブロー法によって得られた不織布を用いる請求項1～3の何れかに記載の白血球除去方法。

5. 請求項1～4のいずれかに記載の不織布の上流側に凝集物除去のためのフィルターを含み、および／または、下流側にポストフィルターを含む白血球除去フィルターを用いることを特徴とする請求項1～4の何れかに記載の白血球除去方法。

6. 白血球除去フィルターが、液体の入口と出口とを有する扁平状のフィルターである請求項1～5の何れかに記載の白血球除去方法。

7. 白血球除去フィルターが、液体の入口と出口とを有する円筒状のフィルターである請求項1～5の何れかに記載の白血球除去方法。

8. 白血球除去フィルターの容器が、可撓性樹脂から形成されてなることを特

徴とする請求項 6 に記載の白血球除去方法。

9. 全血、赤血球濃厚液、血小板濃厚液、多血小板血漿、乏血小板血漿の何れか一つから選ばれる白血球含有液を白血球除去フィルターに通過させる請求項 1 ～ 8 の何れかに記載の白血球除去方法。

10. 落差により、白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させる請求項 1 ～ 9 の何れかに記載の白血球除去方法。

11. 白血球除去フィルターの入口側を加圧する、および／または、出口側を減圧することにより白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させる請求項 1 ～ 9 の何れかに記載の白血球除去方法。

12. 患者の体内から連続的に全血を取り出して白血球除去フィルターに通過させ、白血球が除去された全血を再び患者の体内に戻すことにより体外循環を行なう請求項 1 ～ 8 および 11 のいずれかに記載の白血球除去方法。

13. 平均繊維径が 0.3 ～ 3.0 μm の不織布を含む白血球除去フィルターを用いて、白血球含有液から白血球を除去する白血球除去方法において、該方法のための厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下である白血球除去フィルターの使用。

14. 充填率が 0.05 ～ 0.30 である不織布を用いる、請求項 13 に記載の白血球除去フィルターの使用。

15. 厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下で、かつ y が以下の式を満たす不織布を用いる、請求項 13 又は 14 に記載の白血球除去フィルターの使用。

$$y < -4 \times \text{不織布の平均繊維径} (\mu\text{m}) + 55$$

16. メルトブロー法によって得られた不織布を用いる、請求項 13 ～ 15 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

17. 請求項 13 ～ 16 のいずれかに記載の不織布の上流側に凝集物除去のためのフィルターを含み、および／または、前記不織布の下流側にポストフィルターを含む、請求項 13 ～ 16 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

18. 白血球除去フィルターが液体の入口と出口とを有する扁平状である請求項 13 ～ 17 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

19. 白血球除去フィルターが液体の入口と出口とを有する円筒状である請求

項 13～17 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

20. 白血球除去フィルターの容器が可撓性樹脂から形成されてなる、請求項 18 に記載の白血球除去フィルターの使用。

21. 全血、赤血球濃厚液、血小板濃厚液、多血小板血漿、乏血小板血漿の何れか一つから選ばれる白血球含有液から白血球を除去するための請求項 13～20 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

22. 落差により白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させるための請求項 13～21 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

23. 白血球除去フィルターの入口側を加圧する、および／または、出口側を減圧することにより白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させるための請求項 13～21 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

24. 患者の体内から連続的に全血を取り出して白血球除去フィルターに通過させるための請求項 13～20 および 23 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

25. 平均繊維径が 0.3～3.0 μm である不織布を含む白血球除去フィルターにおいて、厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下である不織布を含むことを特徴とする、白血球含有液から白血球を除去する白血球除去方法のための白血球除去フィルター。

26. 充填率が 0.05～0.30 である不織布を用いる請求項 25 に記載の白血球除去フィルター。

27. 厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下で、かつ y が以下の式を満たす不織布を用いる請求項 25 又は 26 に記載の白血球除去フィルター。

$$y < -4 \times \text{不織布の平均繊維径} (\mu\text{m}) + 55$$

28. メルトブロー法によって得られた不織布を用いる請求項 25～27 の何れかに記載の白血球除去フィルター。

29. 請求項 25～28 のいずれかに記載の不織布の上流側に凝集物除去のためのフィルターおよび／または下流側にポストフィルターを含む白血球除去フィルター。

30. 液体の入口と出口とを有する扁平状フィルターである請求項 25～29

の何れかに記載の白血球除去フィルター。

31. 液体の入口と出口とを有する円筒状フィルターである請求項25～29の何れかに記載の白血球除去フィルター。

32. フィルター容器が、可撓性樹脂から形成されてなることを特徴とする請求項30または31に記載の白血球除去フィルター。

33. 全血、赤血球濃厚液、血小板濃厚液、多血小板血漿、乏血小板血漿の何れか一つから選ばれる白血球含有液から白血球を除去するために用いる請求項25～32のいずれかに記載の白血球除去フィルター。

34. 請求項25～33のいずれかに記載の白血球除去フィルターを少なくとも有する血液の体外循環装置。

35. 請求項25～33のいずれかに記載の白血球除去フィルター、患者の体内から取り出した全血を該白血球除去フィルターに導入するための入口、白血球が除去された全血を再び患者の体内に戻すための出口を少なくとも有する血液の体外循環装置。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、実施例1～3および比較例1～4の白血球除去フィルターの地合指数と白血球残存率との関係を示すグラフである。

図2は、実施例1～3および比較例1～4の白血球除去フィルターの地合指数と血液処理圧との関係を示すグラフである。

図3は、実施例4～6および比較例5～8の白血球除去フィルターに関して、血液回収率と一連の操作に要した時間を示すグラフである。

図4は、従来の白血球除去フィルターにおける均一性の概念を示す模式図である。矢印は液体の流れ方向を示し、その幅は流れ易さを示す。幅が大きいほど流れ易い。

図5は、本発明の白血球除去フィルターにおける均一性の概念を示す模式図である。

〔発明の実施における最良の形態〕

本発明について、以下具体的に説明する。

本発明でいう白血球含有液とは、白血球を含む体液や合成血液を総称するものであり、具体的には、全血、赤血球濃厚液、洗浄赤血球浮遊液、解凍赤血球濃厚液、合成血、乏血小板血漿（PPP）、多血小板血漿（PRP）、血漿、凍結血漿、血小板濃厚液およびバフィーコート（BC）などの、全血及び全血から調製して得られる単一もしくは複数種類の血液成分からなる液体、またはそれらの液体に抗凝固剤や保存液などが添加された溶液、もしくは全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤などのことである。また、上記の液体を本発明の方法によって処理して得られる液体を白血球が除去された液体と称する。

本発明においては、前記白血球含有液を特定の不織布、すなわち流れ方向の特定の構造が濾過面全域にわたって均一化された、高度に均一な不織布を含む白血球除去フィルターに通過させることにより、白血球が除去された液体を得ることができる。ここでいう「高度に均一な不織布」とは、厚み方向の構造が、それに垂直な面方向においてどの程度ばらつくかを評価する指標である地合指数が特定の範囲にある不織布のことをいう。

本発明でいう地合指数とは、不織布の下から光を当て、その透過光を電荷結合素子カメラ（以下CCDカメラと略す）で検知し、CCDカメラの各画素が検知した多孔質体の吸光度の変動係数（％）を10倍した値である。

具体的な算出方法は、以下のとおりである。

（１）CCDカメラにより、各画素の透過率、

$$\text{透過率} = (\text{点灯時の光量} - \text{消灯時の光量}) / (\text{サンプルがない状態での点灯時の光量} - \text{サンプルがない状態での消灯時の光量}) \times 100 (\%)$$

を求める。

（２）各画素の透過率を以下の式で吸光度に変換する。

$$\text{吸光度} = 2 - \log (\text{透過率})$$

（３）吸光度の平均値、標準偏差を求める。

（４）以下の式より、変動係数を求める。

$$\text{変動係数} = \text{吸光度の標準偏差} / \text{平均吸光度} \times 100 (\%)$$

(5) 変動係数を10倍して地合指数とする。

$$\text{地合指数} = \text{変動係数} \times 10$$

上記地合指数の算出式(1)～(5)から明らかなとおり、地合指数が高いほど、不織布の光の透過にむらがあることを表しており、不織布の厚み方向の物性要素が、濾過面方向(すなわち厚み方向に垂直な面方向)全域にわたって不均一であるとみなすことができる。ここで、物性要素とは、例えば平均繊維径、平均孔径(繊維の分散により形成される間隙)および目付等であり、地合指数が高いと、不織布内の空孔が均等に配置されていなかったり、繊維の分散が偏っていたり、またフィルター材の目付等がばらついていることを意味する。このような場合には、不織布内で通液抵抗の高い部分と低い部分が生じることにより、白血球含有液(以下、単に血液等ということがある)の液体を流すと通液抵抗の低い部分に流れが集中してしまう。その結果、通液抵抗が高く血液等が流れにくい部分のフィルター材は十分に活用されず、フィルター全体で見ると単位体積あたりの白血球除去能は低下してしまうし、血液等の流れが集中することにより実質の通液面積の減少や目詰まりが発生しやすくなるため、処理速度の低下が起こってしまう。図4はこのような状態を模式的に示しており、ある部分の厚み方向の構造が別の部分とは異なっており、濾過面全域にわたる均一性が保たれていないことがわかる。

反対に、地合指数が低いほど光が不織布をむらなく透過していることを表し、この状態では不織布の厚み方向の構造が、濾過面全域にわたって均一であるとみなすことができる。すなわち、地合指数が低いことは、不織布内の空孔の配置、繊維の分散、フィルター材の目付等が総合的により均一であることを意味しており、個々の物性要素の均一性を必ずしも限定するものではない。このような場合には、不織布内で通液抵抗にむらが出来ないので、血液等の液体を流すと均一な流れが達成できる。その結果、フィルター材が万遍なく十分に活用され、フィルター全体で見ると単位体積あたりの白血球除去能が高く、血液等の流れが分散することにより実質の通液面積の減少や目詰まりが発生せず、処理時間を短くする

ことができる。図5はこのような状態を模式的に示している。

本発明において、地合指数はフォーメーションテスターFMT-M111(野村商事株式会社、2002年製造、S/N:130)にて測定した。テスターの基本的な設定は工場出荷時から変更せず、CCDカメラの総画素数は約3400にて測定を行った。本発明での地合指数の測定は、総画素数が約3400となるように測定サイズを7cm×3cm(1画素サイズ=0.78mm×0.78mm)にして測定を行ったが、サンプルの形状に合わせて総画素数が等しくなるように測定サイズを変更しても良い。地合指数は厚みに大きく左右されるため、以下の方法により厚さ0.3mm相当の地合指数を算出した。まず、実質的に同質で厚みが均一である厚さ0.3mm以下の不織布を3枚用意し、それぞれの地合指数と厚さを測定する。厚さの測定は厚み計(OZAKI MFG. CO., LTD.、PEACOCK MODEL G)を用いて4点測定し、その平均を不織布の厚さとした。次に測定した不織布3枚のうち2枚を厚さが0.3mm以上となるように重ねて地合指数と厚さを測定する。全3通りの組合せについて地合指数の測定を終了した後、厚さと地合指数の回帰直線式を求め、その式から厚さ0.3mmの地合指数を求めた。不織布2枚の厚さが0.3mmに達しない場合は、重ねた厚さが0.3mmとなるように複数枚の不織布を重ねて地合指数を測定し、次に重ねた厚さが0.3mm以下となるように不織布を減らして地合指数を測定する。重ねた厚さが0.3mm以下となる全ての不織布の組合せで地合指数を測定し、厚さと地合指数の回帰直線式を求め、その式から厚さ0.3mmの地合指数を求める。また、実質的に同質な不織布とは不織布の物性(材質、繊維径、充填率、など)が同一ということである。同一フィルター内から実質的に同質な不織布が測定必要数量得られなければ、同一種類のフィルターの不織布を組み合わせで測定しても良い。

本発明の白血球除去方法においては、厚さ0.3mm相当の地合指数 y が50以下である不織布を含む白血球除去フィルターを用いる必要がある。地合指数 y が50より大きいと、不織布の厚み方向の構造が濾過面方向に対して不均一であり、血液が不織布を均等に流れないため白血球除去性能が十分に得られず、また実質の通液面積の減少や目詰まりが起こりやすくなり、処理速度が低下する。

反対に、地合指数が15より小さいと、不織布を製造する事が難しく、生産効率の点で満足できなくなるので、好ましい地合指数 y は15以上50以下である。より好ましい地合指数 y は16以上48以下、更に好ましくは17以上45以下、特に好ましくは17以上41以下である。

なお、本発明者らが、従来の白血球除去用フィルター材の地合指数 y を測定したところ、50以下のものは見出せなかった。

そしてさらに単位体積あたりの白血球除去性能を高めるためには、細い繊維径で地合指数が低い不織布を含むフィルターを用いることが望ましい。単位体積あたりの白血球除去性能が高く、血液ロスの少ない白血球除去フィルターによる白血球除去を行う点で、厚さ0.3mm相当の地合指数 y が50以下であるだけでなく、不織布の地合指数 y が以下の式(2)で得られる値より低いことが好ましい。

$$y = a \times \text{不織布の平均繊維径} (\mu\text{m}) + 55 \quad a = -4 \quad (2)$$

不織布の地合指数が y 値よりも低い場合、地合指数と平均繊維径のバランスが良いため、目詰まりを起こさずに高い白血球除去性能が得られるため好ましい。式(2)において、更に好ましくは $a = -4.5$ 、特に好ましくは $a = -5$ である。

本発明の白血球除去方法に用いられる白血球除去フィルターは、前記の地合指数を示す不織布を含むものであるが、このような高度に均一な不織布は湿式法、乾式法のいずれによっても製造することができる。極細繊維が得られる点では、特にメルトブロー法やフラッシュ紡糸法あるいは抄造法などによって好ましく製造される。

本発明における不織布の製造方法として、メルトブロー法の一例を説明する。

押出機内で熔融された熔融ポリマー流は、適当なフィルターによって濾過された後、メルトブローダイの熔融ポリマー導入部へ導かれ、その後オリフィス状ノズルから吐出される。それと同時に加熱気体導入部に導入された加熱気体を、メ

ルトブローダイとリップにより形成された加熱気体噴出スリットへ導き、ここから噴出させて、前記の吐出された溶融ポリマーを細化して極細繊維を形成し、積層させることにより不織布を得る。不織布構造の均一性を高め、地合指数を所望の範囲にするために検討すべき紡糸因子として、樹脂粘度、溶融温度、単孔あたりの吐出量、加熱気体温度、加熱気体圧力、紡口と集積ネットの距離などが挙げられる。これらの紡糸因子を最適化することによって、すなわち樹脂の劣化や熱分解が起こらない範囲の溶融温度で樹脂粘度を下げ、さらに吐出ポリマー流に対して適切な冷却効果が得られる加熱気体温度範囲に設定し、また繊維同士が密となって繊維同士が束とならない紡口と集積ネットの距離を設定することにより本発明の地合指数を満たす不織布を得ることができる。

本発明の不織布素材としては、ポリウレタン、ポリ(メタ)アクリレート、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアセタール、ポリエステル、ポリアミド、ポリスルホン、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース、セルロースアセテート、ガラス等何れも適するが、ポリエステル、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、ポリプロピレンなどが好ましく、特にポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリプロピレンが好ましい。

本発明の不織布の繊維は、平均繊維径が $0.3\mu\text{m}$ 以上 $3.0\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $0.3\mu\text{m}$ 以上 $2.5\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは $0.5\mu\text{m}$ 以上 $2.0\mu\text{m}$ 以下である。平均繊維径が $3.0\mu\text{m}$ より大きいと比表面積が小さくなることにより白血球との接触回数が減少して白血球の捕捉が困難になる傾向があるため好ましくなく、また平均繊維径が $0.3\mu\text{m}$ 未満では血球の目詰まりが増加する傾向にあるため好ましくない。

なお、本発明における平均繊維径とは、以下の手順に従って求められる値をいう。即ちフィルター材を構成する1枚または実質的に同質な複数枚の不織布から実質的に均一と認められるフィルター材の一部分を数箇所においてサンプリングし、走査型電子顕微鏡などを用いて写真に撮る。写真に撮られた繊維の合計測定本数が100本を超えるまで写真を撮り続け、このようにして得た写真について、写っている全ての繊維の直径を測定する。ここで直径とは、繊維軸に対して直角

方向の繊維の幅をいう。測定した全ての繊維の直径の和を、繊維の数で割った値を平均繊維径とする。但し、複数の繊維が重なり合っており、他の繊維の陰になってその幅が測定できない場合、また複数の繊維が溶融するなどして、太い繊維になっている場合、更に著しく直径の異なる繊維が混在している場合、写真の焦点がずれて繊維の境界がはっきりしない、等々の場合には、これらのデータは削除する。また、上流側と下流側とで明らかに平均繊維径が異なる場合には、もはやこれを単一のフィルター材とは認めない。ここで「明らかに平均繊維径が異なる」とは統計的に有意差が認められる場合をいう。この場合は上流側と下流側とを異なるフィルター材としてとらえ、両者の境界面を見つけた後両者の平均繊維径を別々に測定し直す。

前記不織布の充填率も白血球除去性能に関与する。本発明でいう不織布の充填率とは、任意の寸法にカットした不織布の面積と厚み、重量および不織布を構成する材料の比重を測定し、以下の式（１）により算出されるものである。

$$\text{充填率} = \{ \text{不織布の重量 (g)} \div (\text{不織布の面積 (cm}^2\text{)} \times \text{不織布の厚み (cm)}) \} \div \text{不織布を構成する材料の比重 (g/cm}^3\text{)} \quad (1)$$

充填率は、０．０５以上０．０３以下であることが好ましく、より好ましくは０．０７以上０．２５以下、特に好ましくは０．０７以上０．２０である。充填率が０．３０より大きいと不織布の流れ抵抗が増大して流れ性の面で好ましくなく、反対に、０．０５より小さいと白血球が不織布繊維に捕捉されずに通過してしまい、白血球除去性能が低くなる。また、不織布の機械的強度も低下するため好ましくない。

不織布を微視的に見た場合、不織布の繊維分散性が良くなると繊維の交絡点が増加し、白血球の接触点（吸着点）が増加することにより白血球除去性能が向上するため、繊維の偏りや束を含まない不織布が好ましい。

また、不織布を微視的に見た場合、不織布の孔径分布が狭く、一定の平均孔径を有すると、単位体積当たりの白血球除去性能が向上するため好ましい。

本発明の白血球除去方法において用いられる不織布は、それらが複数枚積層して白血球除去フィルター材となり、液体の入口と出口とを有する容器に收容され、白血球除去フィルターを構成する。本発明の白血球除去方法において用いられる不織布は、白血球除去フィルター材すべてを構成するものでも良いし、フィルター材の一部を構成するものでも良い。例えば、上流側に地合指数の高い不織布および／またはスポンジ状構造物のような三次元網目状連続細孔を有する多孔質体を配置し、下流側に地合指数の低い不織布を配置しても良い。

この白血球除去フィルター材の形状は特に限定しないが、平板状に積層したものまたはそれらをさらに円筒状に成型したものが挙げられる。前者は、コンパクトかつ比較的簡便に成型できるため従来から輸血フィルター等に汎用されており、後者は、多量の液体処理に適しているため、体外循環用のフィルターとして好ましく使用できる。

本発明で用いられる白血球除去フィルター材は、単一のフィルター材で構成されてもよく、複数のフィルター材から構成されてもよい。複数のフィルター材からなる場合、上流に配置された微小凝集物を除去する第一のフィルター材と、第一のフィルター材の下流に配置された白血球を除去するための第二のフィルター材からなるのが好ましい。例えば、入口側に繊維径が数～数十 μm の不織布からなるフィルター材を凝集物除去の為の第一のフィルター材として配置し、次に繊維径が0.3～3.0 μm の不織布からなるフィルター材を白血球を除去するための第二のフィルター材として配置し、更には必要に応じて第二のフィルター材の下流にポストフィルターを配置して用いてもよい。

特に、平板状かつ可撓性容器からなる白血球除去フィルターにおいては、ポストフィルターを配置することは、濾過時に生ずる入口側の陽圧によってフィルター要素が出口側容器に押しつけられ、さらに出口側の陰圧によって出口側容器がフィルター要素に密着して血液の流れが阻害されることを防ぎ、また可撓性容器とフィルター材との溶着性を高めるため好ましい。ポストフィルターは、不織布や織布、メッシュなどの繊維状多孔性媒体および三次元網目状連続細孔を有する多孔質体などの公知の濾過媒体を用いることができる。これらの素材としては、

例えば、ポリプロピレン、ポリエチレン、スチレンーイソブチレンースチレン共重合体、ポリウレタン、ポリエステル、等が挙げられる。なお、ポストフィルターが不織布である場合には、生産性や白血球除去フィルターの溶着強度の点から好ましく、ポストフィルターがエンボス加工等により複数の突起部を有していると更に血液の流れが均一となるため特に好ましい。

第一、第二のフィルター材は、それぞれが更に複数種類のフィルター材から構成されていても良く、片方のみが複数種類のフィルター材から構成されてもよい。例えば繊維径が $30 \sim 40 \mu\text{m}$ の不織布および／または繊維径が $10 \sim 20 \mu\text{m}$ の不織布からなる第一のフィルター材を上流側に配置し、第一のフィルター材の下流側に繊維径が $1.5 \sim 2.5 \mu\text{m}$ の不織布および／または繊維径が $0.5 \sim 1.8 \mu\text{m}$ の不織布からなる第二のフィルター材を配置して用いても良い。また太い繊維径の不織布と細い繊維径の不織布が交互に配置されていても良く、太い繊維径の不織布が上流側に配置されている方が好ましい。

また、これらの白血球除去フィルター材は、血球の選択分離性や表面の親水性などを制御する目的からコーティングや薬品処理、放射線処理等の公知の技術によりその表面を改質しても良い。

白血球除去フィルター材を収容する容器の材質は、硬質性樹脂や可撓性樹脂のいずれでも良く、硬質性樹脂の場合、素材はフェノール樹脂、アクリル樹脂、エポキシ樹脂、ホルムアルデヒド樹脂、尿素樹脂、ケイ素樹脂、ABS樹脂、ナイロン、ポリウレタン、ポリカーボネート、塩化ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、スチレンーブタジエン共重合体などが挙げられる。可撓性樹脂の場合、可撓性の合成樹脂製のシート状または円筒状成型物から形成されるのが好ましい。材質はフィルター要素と熱的、電気的性質が類似のものが良く、例えば、軟質ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、エチレンー酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン及びポリプロピレンのようなポリオレフィン、スチレンーブタジエンースチレン共重合体の水添物、スチレンーイソプレンースチレン共重合体またはその水添物等の熱可塑性エラストマー、及び、熱可塑性エラストマーとポリオレフィン、エチレンーエチルアクリレート等の軟化剤との混合物等が好適な材料

として挙げられる。好ましくは、軟質塩化ビニル、ポリウレタン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリオレフィン、及び、これらを主成分とする熱可塑性エラストマーであり、更に好ましくは軟質塩化ビニル、ポリオレフィンである。

前記容器の形状は、白血球含有液の入口と白血球が除去された液体の出口とを有する形状であれば特に限定されないが、白血球除去フィルター材の形状に応じた形状であることが好ましい。例えば、白血球除去フィルター材が平板状の場合には、四角形、六角形などの多角形や、円形、楕円形などの曲線からなる扁平形状であればよい。より詳細には、容器は液体入口を有する入口側容器と液体出口を有する出口側容器から構成され、両者が白血球除去フィルター材を直接あるいは支持体を介して挟み込むことによりフィルター内部を二室に分け、扁平状の白血球除去フィルターを形成するような形状であれば好ましい。また、別の例として、白血球除去フィルター材が円筒状の場合には、容器も同様に円筒状であることが好ましい。より詳細には、容器は、フィルター材を収容する筒状胴部と液体入口を有する入口側ヘッダーおよび液体出口を有する出口側ヘッダーから構成され、ポッティング加工により、容器内部が入口から導入された液体が円筒状フィルターの外周部から内周部（または内周部から外周部）に流れるように二室に分け、円筒状の白血球除去フィルター形成するような形状であれば好ましい。

次に、本発明の白血球除去方法について説明する。先ず初めに、白血球除去された各血液製剤を調製する方法の一形態について説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

（白血球除去全血製剤の調製）

採血された全血にCPD、CPDA-1、CP2D、ACD-A、ACD-B、ヘパリンなどの保存液、抗凝固剤を添加し、白血球除去フィルターを用いて全血から白血球を除去することにより白血球除去全血製剤を得る。

白血球除去全血製剤の調製においては、保存前白血球除去の場合、好ましくは室温下または冷蔵下にて保存された全血を採血後72時間以内、更に好ましくは24時間以内、特に好ましくは12時間以内、最も好ましくは8時間以内に室温

下または冷蔵下にて白血球除去フィルターを用いて白血球除去を行うことにより白血球除去全血製剤を得る。保存後白血球除去の場合、室温下、冷蔵下または冷凍下にて保存された全血を、好ましくは使用前24時間以内に白血球除去フィルターを用いて白血球を除去することにより白血球除去全血製剤を得る。

(白血球除去赤血球製剤の調製)

採血された全血にCPD、CPDA-1、CP2D、ACD-A、ACD-B、ヘパリンなどの保存液、抗凝固剤を添加する。各血液成分の分離方法は、全血から白血球を除去した後に遠心分離を行う場合と、全血を遠心分離した後に赤血球もしくは赤血球とBCから白血球を除去する場合がある。

全血から白血球を除去した後に遠心分離を行う場合、白血球除去全血を遠心分離することにより白血球除去赤血球製剤を得る。

白血球除去前に全血を遠心分離する場合、遠心条件は、赤血球、PRPに分離される弱遠心条件と、赤血球、BC、PPPに分離される強遠心条件の2種類がある。必要に応じて全血から分離された赤血球、もしくはBCを含んだ赤血球にSAGM、AS-1、AS-3、AS-5、MAPなどの保存液を添加後、白血球除去フィルターを用いて赤血球から白血球を除去することにより白血球除去赤血球製剤を得る。

白血球除去赤血球製剤調製においては、好ましくは室温下または冷蔵下にて保存された全血を採血後72時間以内、更に好ましくは48時間以内、特に好ましくは24時間以内、最も好ましくは12時間以内に遠心分離を行う。また、保存前白血球除去の場合、好ましくは室温下または冷蔵下にて保存された赤血球製剤から採血後120時間以内、更に好ましくは72時間以内、特に好ましくは24時間以内、最も好ましくは12時間以内に室温下または冷蔵下にて白血球除去フィルターを用いて白血球を除去することにより白血球除去赤血球製剤を得る。保存後白血球除去の場合、好ましくは室温下、冷蔵下または冷凍下にて保存された赤血球製剤から使用前24時間以内に白血球除去フィルターを用いて白血球を除去することにより白血球除去赤血球製剤を得る。

(白血球除去血小板製剤の調製)

採血された全血にCPD、CPDA-1、CP2D、ACD-A、ACD-B、ヘパリンなどの保存液、抗凝固剤を添加する。

各血液成分の分離方法は、全血から白血球を除去した後に遠心分離を行う場合と、全血を遠心分離した後にPRPもしくは血小板から白血球を除去する場合がある。

全血から白血球を除去した後に遠心分離を行う場合、白血球除去全血を遠心分離することにより白血球除去血小板製剤を得る。

白血球除去前に全血を遠心分離する場合、遠心条件は、赤血球、PRPに分離される弱遠心条件と、赤血球、BC、PPPに分離される強遠心条件の2種類がある。弱遠心条件の場合、全血から分離されたPRPから白血球除去フィルターにて白血球を除去した後に遠心分離により白血球除去血小板製剤を得るか、もしくはPRPを遠心分離して血小板とPPPを得た後、白血球除去フィルターにて白血球を除去し白血球除去血小板製剤を得る。強遠心条件の場合、全血から分離されたBCを一単位もしくは数～十数単位プールしたものに必要に応じて保存液、血漿などを添加して遠心分離を行うことにより血小板を得て、得られた血小板を白血球除去フィルターにて白血球を除去することにより白血球除去血小板製剤とする。

白血球除去血小板製剤調製において、好ましくは室温下にて保存された全血を採血後24時間以内、更に好ましくは12時間以内、特に好ましくは8時間以内に遠心分離を行う。また、保存前白血球除去の場合、好ましくは室温下にて保存された血小板製剤を採血後120時間以内、更に好ましくは72時間以内、特に好ましくは24時間以内、最も好ましくは12時間以内に室温下にて白血球除去フィルターを用いて白血球を除去することにより白血球除去血小板製剤を得る。保存後白血球除去の場合、好ましくは室温下、冷蔵下または冷凍下にて保存された血小板製剤から使用前24時間以内に白血球除去フィルターを用いて白血球を除去することにより白血球除去血小板製剤を得る。

(白血球除去血漿製剤の調製)

採血された全血にCPD、CPDA-1、CP2D、ACD-A、ACD-B、ヘパリンなどの保存液、抗凝固剤を添加する。

各血液成分の分離方法は、全血から白血球を除去した後に遠心分離を行う場合と、全血を遠心分離した後にPPPもしくはPRPから白血球を除去する場合がある。

全血を白血球除去した後に遠心分離を行う場合、白血球除去全血を遠心分離することにより白血球除去血漿製剤を得る。

白血球除去前に全血を遠心分離する場合、遠心条件は、赤血球、PRPに分離される弱遠心条件と、赤血球、BC、PPPに分離される強遠心条件の2種類がある。弱遠心条件の場合、PRPを白血球除去フィルターにて白血球を除去した後に遠心分離により白血球除去血漿製剤を得るか、またはPRPからPPPと血小板に遠心分離した後に白血球除去フィルターにて白血球を除去することにより白血球除去血漿製剤を得る。強遠心条件の場合、PPPを白血球除去フィルターにて白血球を除去することにより白血球除去血漿製剤を得る。

白血球除去血漿製剤調製においては、好ましくは室温下または冷蔵下にて保存された全血を採血後72時間以内、更に好ましくは48時間以内、特に好ましくは24時間以内、最も好ましくは12時間以内に遠心分離を行う。また、好ましくは室温下または冷蔵下にて保存された血漿製剤から採血後120時間以内、更に好ましくは72時間以内、特に好ましくは24時間以内、最も好ましくは12時間以内に室温下または冷蔵下にて白血球除去フィルターを用いて白血球を除去することにより白血球除去血漿製剤を得る。保存後白血球除去の場合、好ましくは室温下または冷蔵下または冷凍下にて保存された血漿製剤から使用前24時間以内に白血球除去フィルターを用いて白血球を除去することにより白血球除去血漿製剤を得る。

採血から白血球除去血液製剤を調製するまでの形態として、全血用容器に接続された採血針にて採血し、全血または遠心分離後の血液成分が入った容器と白血球除去フィルターを接続して白血球除去を行う、もしくは少なくとも採血針と血液容器、白血球除去フィルターが無菌的に接続された回路にて採血し、遠心分離

前または遠心分離後に白血球除去を行う、もしくは自動採血装置により得られた血液成分の入った容器に白血球除去フィルターを接続もしくはあらかじめ接続された白血球除去フィルターにより白血球除去を行う、などいずれの形態で行われても良いが、本発明はこれらの形態に限定されるものではない。また、自動成分採血装置にて全血を各成分に遠心分離し、必要に応じて保存液を添加した後、すぐに白血球除去フィルターへ赤血球、BCを含んだ赤血球、BC、血小板、PRP、PPPのいずれかを通し、白血球を除去することにより白血球除去赤血球製剤もしくは白血球除去血小板製剤もしくは白血球除去血漿製剤を得てもよい。

本発明は、上記いずれの血液に対しても白血球除去性能がより高く、かつ目詰まりを起こさず処理時間を短縮する効果を有するが、特に血液の処理時間が延長しやすい赤血球の処理において好適である。

これらの血液製剤の調製においては、白血球除去は、白血球除去フィルターよりも高い位置に設置された白血球含有液の入った容器から、落差によって白血球含有血液がチューブを経由して白血球除去フィルターに流れることによって行われてもよいし、また、ポンプなどの手段を用いて白血球含有血液を白血球除去フィルターの入口側から加圧および／または白血球除去フィルターの出口側から減圧して流すことによって行ってもよい。

以下に体外循環療法における白血球除去フィルターを用いた白血球除去方法について記載する。

生理食塩水などで白血球除去フィルター内をプライミングした後に、少なくともヘパリン、メシル酸ナファモスタット、ACD-A、ACD-Bなどの抗凝固剤を含む溶液で置換する。体外へ導かれた血液へ抗凝固剤を加えながら、人に接続された回路から白血球除去フィルターの入口へ血液を流量 $10 \sim 200 \text{ mL/min}$ で流し込み、白血球除去フィルターにて白血球を除去する。白血球除去開始期（処理量 $0 \sim 0.5 \text{ L}$ ）は $10 \sim 50 \text{ mL/min}$ の流量が好ましく、 $20 \sim 40 \text{ mL/min}$ が更に好ましい。白血球除去開始期以降（処理量 $0.2 \sim 1.2$

L)は流量30~120mL/minで処理を行うのが好ましく、流量40~100mL/minが更に好ましく、流量40~60mL/minが特に好ましい。白血球除去後、生理食塩水などで白血球除去フィルター内を置換して返血すると、白血球除去フィルター内の血液が無駄にならないため好ましい。

〔実施例〕

以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

〔実施例1〕

ポリエチレンテレフタレート（以下PETと略す）からなり、目付40g/m²、厚さ0.23mm、充填率0.14、平均繊維径1.3μm、地合指数が38.0の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。地合指数は、前記の方法で測定した。

次に白血球除去性能を評価する試験方法を記述する。血液評価に用いる血液は全血であり、採血直後の血液100mLに対して抗凝固剤であるCPD溶液を14mL加えて混和し2時間静置したものである（以後、濾過前血という）。不織布8枚を有効濾過面積1.3cm²のカラムに充填し、濾過前血が充填されたシリンジとカラムの入口を内径3mm、外径4.2mmの塩化ビニル製のチューブで接続した後に、シリンジポンプにて流速1.2mL/minでカラム内に流し、3mLを回収した（以後、濾過後血という）。白血球除去性能は、白血球残存率を求めることにより評価した。白血球残存率はフローサイトメトリー法（装置：BECTON DICKINSON社製 FACSCalibur）を用いて白血球数を測定し、次の式（2）に従い計算した。

$$\begin{aligned} \text{白血球残存率} = & \left[\text{白血球濃度 (個/}\mu\text{L)} (\text{濾過後血}) \right] \\ & \div \left[\text{白血球濃度 (個/}\mu\text{L)} (\text{濾過前血}) \right] \quad (2) \end{aligned}$$

なお、白血球数の測定は、各血液100μLをサンプリングし、ビーズ入りLeucocountキット（日本ベクトン・ディッキンソン社）を用いて行った。カラムの入口側に接続されたチューブに圧力計を接続して血液濾過終了時にカラム入口側にかかる圧力を圧力計で測定した。得られた値を血液処理圧とした。

結果、白血球残存率は 1.0×10^{-3} 、血液処理圧は 4.7 kPa となった。
なお、実施例1～実施例4および比較例1～比較例4の血液評価結果については表1、図1、図2にまとめて記載した。

〔実施例2〕

PETからなり、目付 40 g/m^2 、厚さ 0.23 mm 、充填率 0.14 、平均繊維径 $1.3 \mu\text{m}$ 、地合指数が 40.9 の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例1と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 1.6×10^{-3} 、血液処理圧は 4.5 kPa となった。

なお、白血球残存率が 10^{-4} 以下となると、残存白血球数が測定限界近くになるために、上記の実施例においては、白血球残存率が 10^{-4} 以上になるような条件で、フィルターを作成して試験した結果を示した。実際には、白血球除去処理をする血液製剤量に適したフィルター設計をすることによって、重篤な副作用を防止するために必要な白血球残存率が $10^{-4} \sim 10^{-6}$ 以下のフィルターを得ることができる。

〔実施例3〕

PETからなり、目付 40 g/m^2 、厚さ 0.23 mm 、充填率 0.14 、平均繊維径 $1.3 \mu\text{m}$ 、地合指数が 47.5 の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例1と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 4.0×10^{-3} 、血液処理圧は 3.8 kPa となった。

〔実施例4〕

PETからなり、目付 40 g/m^2 、厚さ 0.22 mm 、充填率 0.14 、平均繊維径 $1.6 \mu\text{m}$ 、地合指数が 48.5 の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例1と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 7.2×10^{-3} 、血液処理圧は 4.2 kPa となった。

〔比較例1〕

PETからなり、目付 40 g/m^2 、厚さ 0.24 mm 、充填率 0.14 、平均繊維径 $1.2 \mu\text{m}$ 、地合指数が 55.5 の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例1と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 13.2×10^{-3} 、血液処理圧は 4.0 kPa となった。

〔比較例 2〕

PET からなり、目付 39 g/m^2 、厚さ 0.24 mm 、充填率 0.13 、平均繊維径 $1.3 \mu\text{m}$ 、地合指数が 61.3 の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例 1 と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 28.5×10^{-3} 、血液処理圧は 2.9 kPa となった。

〔比較例 3〕

PET からなり、目付 39 g/m^2 、厚さ 0.24 mm 、充填率 0.13 、平均繊維径 $1.3 \mu\text{m}$ 、地合指数が 65.0 の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例 1 と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 48.4×10^{-3} 、血液処理圧は 3.3 kPa となった。

〔比較例 4〕

PET からなり、目付 40 g/m^2 、厚さ 0.23 mm 、充填率 0.13 、平均繊維径 $0.9 \mu\text{m}$ 、地合指数が 62.6 の不織布を白血球除去フィルター材として使用した。実施例 1 と同様の方法にて血液試験を行った結果、白血球残存率は 2.1×10^{-3} 、血液処理圧は 6.3 kPa となった。

実施例 1 ～ 4 と比較例 1 ～ 4 の結果から、不織布の地合指数を低くすることにより、血液処理圧が大幅に上昇することなく高い白血球除去性能となることが分かった。また、これ等の結果から、地合指数が高い不織布の繊維径を細くすると、白血球除去性能は高くなるが、血液処理圧も大きく上昇してしまうため、白血球除去フィルターの不織布としては適さないことも分かった。

〔実施例 5〕

(1) 血液入口の付いた塩化ビニル樹脂製シートからなる入口側可撓性容器、
(2) 目付 30 g/m^2 、厚さ 0.19 mm 、平均繊維径 $12 \mu\text{m}$ の PET 不織布 4 枚、(3) 目付 40 g/m^2 、厚さ 0.23 mm 、充填率 0.14 、平均繊維径 $1.3 \mu\text{m}$ 、地合指数が 38.0 の PET 不織布 25 枚、(4) 目付 30 g/m^2 、厚さ 0.19 mm 、平均繊維径 $12 \mu\text{m}$ の PET 不織布 4 枚、(5) 血液出口の付いた塩化ビニル樹脂製シートからなる出口側可撓性容器をこの順序に配置し、(2) ～ (4) のフィルター材を入口側可撓性容器 (1) と出口側可撓性容器 (5) で挟んだ状態でその周縁部近傍が全周に渡って可撓性容器と一体化するように溶

着し、濾過部寸法が7.5 cm×5.8 cmの血液処理フィルターを作成した。

血液処理フィルターの流れ性試験の方法を以下に説明する。本発明の血液処理フィルターを、貯留バッグと回収バッグとの間に配置し、貯留バッグに接続した入口側導管を血液処理フィルターの血液入口へ、回収バッグに接続した出口側導管を血液処理フィルターの血液出口へそれぞれ接続した。また、それぞれの導管として、内径3 mm、外径4.2 mmの塩化ビニル製のチューブを使用し、長さは50 cmとした。入口側導管をクランプで閉じた後、牛血300 gを貯留バッグへ入れた。牛血は、以下の方法で調製した牛赤血球濃厚液を用いる。

牛から採血後、抗凝固剤としてCPDを123 mL CPD/1 L 牛血の割合で添加し、20℃にて一晩保存する。ガーゼなどで異物や凝集物を除去した後、遠心分離により全血を赤血球、BC、血漿に分離する。遠心分離された全血から血漿のみを除去し、赤血球保存液としてSAGMをヘマトクリット値が60%となるように添加して牛赤血球濃厚液を調製する。

システム全体を吊り下げ、また、回収バッグを天秤の上に静置した後、入口側導管を閉じているクランプを開放し、濾過を開始した。牛赤血球濃厚液が回収バッグに到達してから貯留バッグの牛赤血球濃厚液が空になるまでの時間を処理時間とした。貯留バッグが空になった後、1分毎に回収バッグを載せた天秤の値の読み取り、1分間の天秤の値の変動が0.1 g以下になった時点で回収を終了し、回収終了時の天秤の値を回収量とした。また、血液回収率を以下の式から求めた。

$$\text{血液回収率 (\%)} = 100 (\%) \times \text{回収量 (g)} / 300 (\text{g})$$

なお、実施例5～実施例8および比較例5～比較例8の血液評価結果については表2、図3にまとめて記載した。

[実施例6]

(3)として、目付40 g/m²、厚さ0.23 mm、充填率0.14、平均繊維径1.3 μm、地合指数が40.9のPET不織布を25枚用いた以外は、実施例5と同様のフィルター構成、評価方法によりプライミング時間、処理時間、回収時間、血液回収率を求めた。

[実施例7]

(3)として、目付40 g/m²、厚さ0.23 mm、充填率0.14、平均繊維

繊維径 $1.3\ \mu\text{m}$ 、地合指数が 47.5 の PET 不織布を 25 枚用いた以外は、実施例 4 と同様のフィルター構成、評価方法によりプライミング時間、処理時間、回収時間、血液回収率を求めた。

〔実施例 8〕

(3) として、目付 $40\ \text{g}/\text{m}^2$ 、厚さ $0.22\ \text{mm}$ 、充填率 0.14 、平均繊維径 $1.6\ \mu\text{m}$ 、地合指数が 48.5 の PET 不織布を 25 枚用いた以外は、実施例 5 と同様のフィルター構成、評価方法によりプライミング時間、処理時間、回収時間、血液回収率を求めた。

〔比較例 5〕

(3) として、目付 $40\ \text{g}/\text{m}^2$ 、厚さ $0.24\ \text{mm}$ 、充填率 0.14 、平均繊維径 $1.2\ \mu\text{m}$ 、地合指数が 55.5 の PET 不織布を 25 枚用いた以外は、実施例 4 と同様のフィルター構成、評価方法によりプライミング時間、処理時間、回収時間、血液回収率を求めた。

〔比較例 6〕

(3) として、目付 $39\ \text{g}/\text{m}^2$ 、厚さ $0.24\ \text{mm}$ 、充填率 0.13 、平均繊維径 $1.3\ \mu\text{m}$ 、地合指数が 61.3 の PET 不織布を 25 枚用いた以外は、実施例 4 と同様のフィルター構成、評価方法によりプライミング時間、処理時間、回収時間、血液回収率を求めた。

〔比較例 7〕

(3) として、目付 $39\ \text{g}/\text{m}^2$ 、厚さ $0.24\ \text{mm}$ 、充填率 0.13 、平均繊維径 $1.3\ \mu\text{m}$ 、地合指数が 65.0 の PET 不織布を 25 枚用いた以外は、実施例 4 と同様のフィルター構成、評価方法によりプライミング時間、処理時間、回収時間、血液回収率を求めた。

〔比較例 8〕

(3) として、目付 $40\ \text{g}/\text{m}^2$ 、厚さ $0.23\ \text{mm}$ 、充填率 0.13 、平均繊維径 $0.9\ \mu\text{m}$ 、地合指数が 62.6 の PET 不織布を 25 枚用いた以外は、実施例 4 と同様のフィルター構成、評価方法によりプライミング時間、処理時間、回収時間、血液回収率を求めた。

実施例 5 ～ 実施例 8 および比較例 5 ～ 比較例 8 の結果から、地合指数の低い不

織布から構成された白血球除去フィルターは、同等の血液回収率を維持しながら処理時間が短縮されることが分かった。また、地合指数が高く繊維径の細い不織布から構成された白血球除去フィルターでは、処理時間の延長が見られた。

【表 1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
目付 (g/m ²)	40	40	40	40	40	39	39	40
厚さ (mm)	0.23	0.23	0.23	0.22	0.24	0.24	0.24	0.23
充填率	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.13	0.13	0.13
平均繊維径 (μm)	1.3	1.3	1.3	1.6	1.2	1.3	1.3	0.9
地合指数	38.0	40.9	47.5	48.5	55.5	61.3	65.0	62.6
白血球残存率 (× 10 ⁻³)	1.0	1.6	4.0	7.2	13.2	28.5	48.4	2.1
処理圧 (kPa)	4.1	4.5	3.8	4.2	4.0	2.9	3.3	6.3

【表 2】

	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8
目付 (g/m ²)	40	40	40	40	40	39	39	40
厚さ (mm)	0.23	0.23	0.23	0.22	0.24	0.24	0.24	0.23
充填率	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.13	0.13	0.13
平均繊維径 (μm)	1.3	1.3	1.3	1.6	1.2	1.3	1.3	0.9
地合指数	38.0	40.9	47.5	48.5	55.5	61.3	65.0	62.6
プライミング時間 (min)	1.7	1.8	1.5	1.5	1.4	1.4	1.7	1.5
処理時間 (min)	16.8	16.5	17.7	16.1	20.1	21.0	23.9	27.0
回収時間 (min)	9	10	10	9	13	13	12	16
血液回収率 (%)	88.8	88.5	89.5	88.2	89.6	89.3	89.0	89.2

〔産業上の利用可能性〕

本発明の白血球除去方法においては、厚み方向、すなわち液体の流れ方向の特定の構造が濾過面全域にわたって均一化された白血球除去フィルターを用いることにより、従来の方法に比べ白血球除去性能が高く、かつ目詰まりがなく処理時間を短くすることができた。本発明の血液に混入している白血球を捕捉するための白血球除去方法及び白血球除去フィルターを使用することは極めて有効である。

請 求 の 範 囲

1. 平均繊維径が $0.3 \sim 3.0 \mu\text{m}$ である不織布を含む白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させて白血球含有液から白血球を除去し白血球が除去された液体を得る方法において、厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下である不織布を用いることを特徴とする白血球除去方法。

2. 充填率が $0.05 \sim 0.30$ である不織布を用いる請求項1に記載の白血球除去方法。

3. 厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下で、かつ y が以下の式を満たす不織布を用いる請求項1又は2に記載の白血球除去方法。

$$y < -4 \times \text{不織布の平均繊維径} (\mu\text{m}) + 55$$

4. メルトブロー法によって得られた不織布を用いる請求項1～3の何れかに記載の白血球除去方法。

5. 請求項1～4のいずれかに記載の不織布の上流側に凝集物除去のためのフィルターを含み、および／または、下流側にポストフィルターを含む白血球除去フィルターを用いることを特徴とする請求項1～4の何れかに記載の白血球除去方法。

6. 白血球除去フィルターが、液体の入口と出口とを有する扁平状のフィルターである請求項1～5の何れかに記載の白血球除去方法。

7. 白血球除去フィルターが、液体の入口と出口とを有する円筒状のフィルターである請求項1～5の何れかに記載の白血球除去方法。

8. 白血球除去フィルターの容器が、可撓性樹脂から形成されてなることを特徴とする請求項6に記載の白血球除去方法。

9. 全血、赤血球濃厚液、血小板濃厚液、多血小板血漿、乏血小板血漿の何れか一つから選ばれる白血球含有液を白血球除去フィルターに通過させる請求項1～8の何れかに記載の白血球除去方法。

10. 落差により、白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させる請求項1～9の何れかに記載の白血球除去方法。

11. 白血球除去フィルターの入口側を加圧する、および／または、出口側を

減圧することにより白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させる請求項 1～9 の何れかに記載の白血球除去方法。

12. 患者の体内から連続的に全血を取り出して白血球除去フィルターに通過させ、白血球が除去された全血を再び患者の体内に戻すことにより体外循環を行なう請求項 1～8 および 11 のいずれかに記載の白血球除去方法。

13. 平均繊維径が 0.3～3.0 μm の不織布を含む白血球除去フィルターを用いて、白血球含有液から白血球を除去する白血球除去方法において、該方法のための厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下である白血球除去フィルターの使用。

14. 充填率が 0.05～0.30 である不織布を用いる、請求項 13 に記載の白血球除去フィルターの使用。

15. 厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下で、かつ y が以下の式を満たす不織布を用いる、請求項 13 又は 14 に記載の白血球除去フィルターの使用。

$$y < -4 \times \text{不織布の平均繊維径} (\mu\text{m}) + 55$$

16. メルトブロー法によって得られた不織布を用いる、請求項 13～15 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

17. 請求項 13～16 のいずれかに記載の不織布の上流側に凝集物除去のためのフィルターを含み、および／または、前記不織布の下流側にポストフィルターを含む、請求項 13～16 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

18. 白血球除去フィルターが液体の入口と出口とを有する扁平状である請求項 13～17 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

19. 白血球除去フィルターが液体の入口と出口とを有する円筒状である請求項 13～17 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

20. 白血球除去フィルターの容器が可撓性樹脂から形成されてなる、請求項 18 に記載の白血球除去フィルターの使用。

21. 全血、赤血球濃厚液、血小板濃厚液、多血小板血漿、乏血小板血漿の何れか一つから選ばれる白血球含有液から白血球を除去するための請求項 13～20 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

22. 落差により白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させるための請

求項 13～21 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

23. 白血球除去フィルターの入口側を加圧する、および／または、出口側を減圧することにより白血球除去フィルターに白血球含有液を通過させるための請求項 13～21 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

24. 患者の体内から連続的に全血を取り出して白血球除去フィルターに通過させるための請求項 13～20 および 23 の何れかに記載の白血球除去フィルターの使用。

25. 平均繊維径が $0.3 \sim 3.0 \mu\text{m}$ である不織布を含む白血球除去フィルターにおいて、厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下である不織布を含むことを特徴とする、白血球含有液から白血球を除去する白血球除去方法のための白血球除去フィルター。

26. 充填率が $0.05 \sim 0.30$ である不織布を用いる請求項 25 に記載の白血球除去フィルター。

27. 厚さ 0.3 mm 相当の地合指数 y が 50 以下で、かつ y が以下の式を満たす不織布を用いる請求項 25 又は 26 に記載の白血球除去フィルター。

$$y < -4 \times \text{不織布の平均繊維径} (\mu\text{m}) + 55$$

28. メルトブロー法によって得られた不織布を用いる請求項 25～27 の何れかに記載の白血球除去フィルター。

29. 請求項 25～28 のいずれかに記載の不織布の上流側に凝集物除去のためのフィルターおよび／または下流側にポストフィルターを含む白血球除去フィルター。

30. 液体の入口と出口とを有する扁平状フィルターである請求項 25～29 の何れかに記載の白血球除去フィルター。

31. 液体の入口と出口とを有する円筒状フィルターである請求項 25～29 の何れかに記載の白血球除去フィルター。

32. フィルター容器が、可撓性樹脂から形成されてなることを特徴とする請求項 30 に記載の白血球除去フィルター。

33. 全血、赤血球濃厚液、血小板濃厚液、多血小板血漿、乏血小板血漿の何れか一つから選ばれる白血球含有液から白血球を除去するために用いる請求項 2

5～32のいずれかに記載の白血球除去フィルター。

34. 請求項25～33のいずれかに記載の白血球除去フィルターを少なくとも有する血液の体外循環装置。

35. 請求項25～33のいずれかに記載の白血球除去フィルター、患者の体内から取り出した全血を該白血球除去フィルターに導入するための入口、白血球が除去された全血を再び患者の体内に戻すための出口を少なくとも有する血液の体外循環装置。

图 1

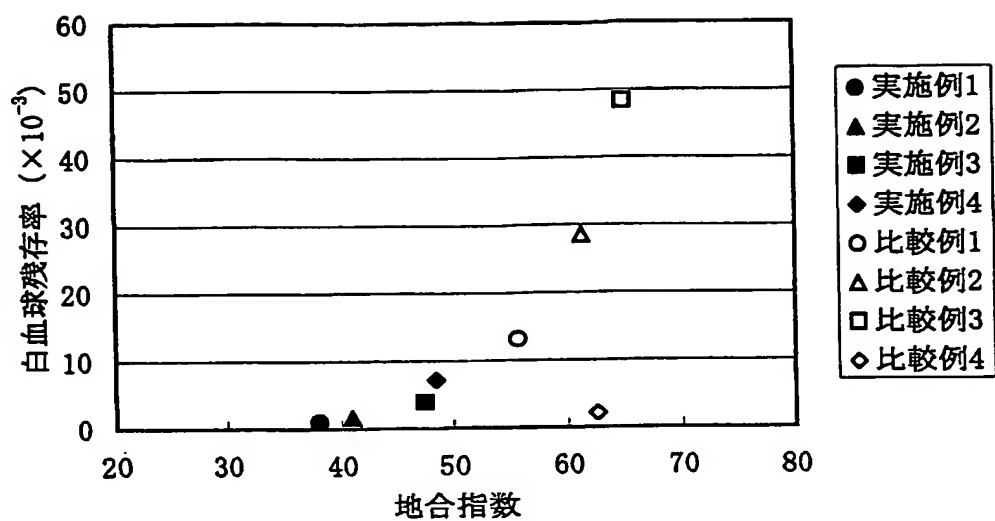


图 2

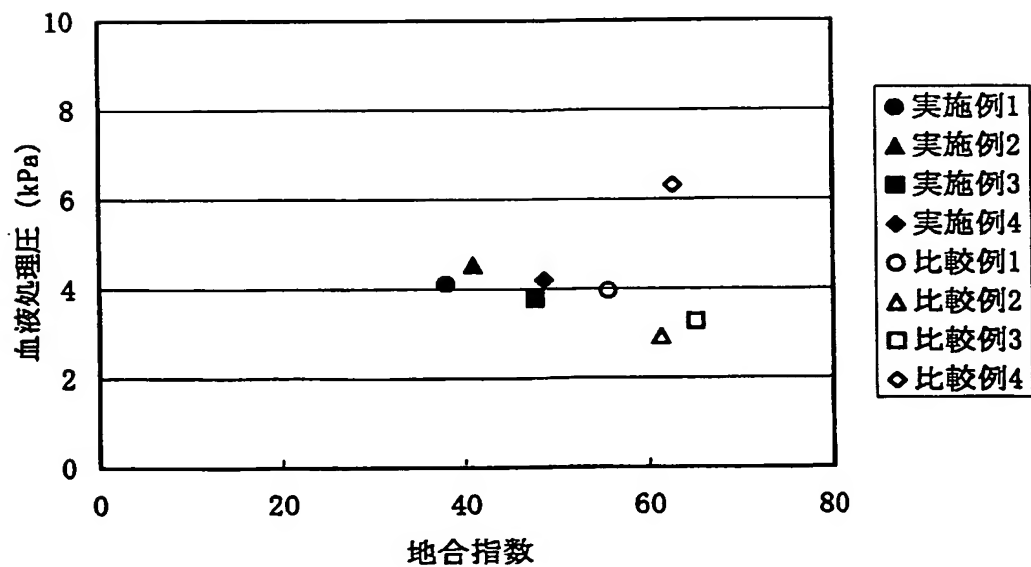


図 3

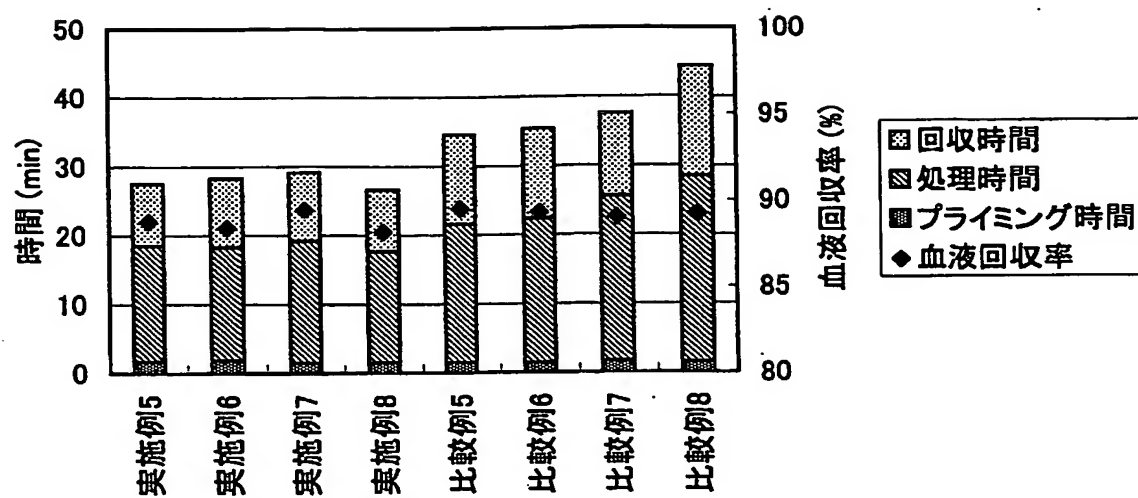


図 4

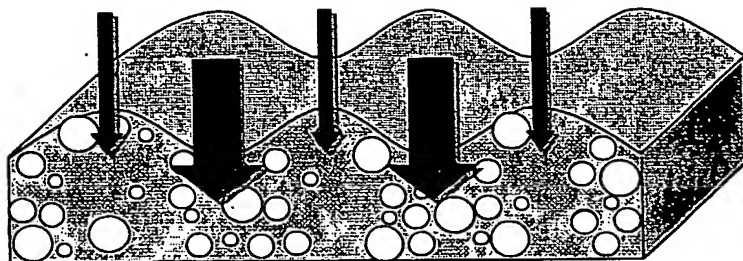
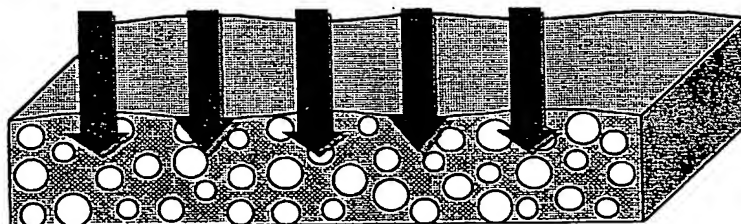


図 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/15398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61M1/34, B01D39/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61M1/00-1/36, B01D39/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2811707 B2 (Toyobo Co., Ltd.), 15 October, 1998 (15.10.98), Page 2, right column, lines 36 to 39 & IT 1228361 A	25-35
Y	EP 1208900 A1 (Carl Freudenberg KG.), 29 May, 2002 (29.05.02), Full text & US 2002/0121194 A1 & JP 2002-220773 A	25-35
A	JP 11-94767 A (Omron Corp.), 09 April, 1999 (09.04.99), Full text (Family: none)	25-35

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
01 March, 2004 (01.03.04)

Date of mailing of the international search report
16 March, 2004 (16.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15398

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1 to 24

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 1 to 24 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M1/34, B01D39/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M1/00-1/36, B01D39/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 2 8 1 1 7 0 7 B 2 (東洋紡績株式会社) 1 9 9 8 . 1 0 . 1 5、第2ページ右欄第36-39行目 & I T 1 2 2 8 3 6 1 A	25-35
Y	E P 1 2 0 8 9 0 0 A 1 (Carl Freudenberg KG) 2 0 0 2 . 0 5 . 2 9、全文 & U S 2 0 0 2 / 0 1 2 1 1 9 4 A 1 & J P 2 0 0 2 - 2 2 0 7 7 3 A	25-35

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 1 . 0 3 . 2 0 0 4

国際調査報告の発送日

1 6 . 3 . 2 0 0 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

稲村 正義

3 E

9 1 4 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-94767 A (オムロン株式会社) 1999. 04. 09、全文 (ファミリーなし)	25-35

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1-24 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 - 2 4 は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に該当し、
PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査する
ことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に
従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.